



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional "La Raza"
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"

"Caracterización clínica de los pacientes con litiasis renal y su relación con el perfil fisicoquímico del lito"

T E S I S

Para obtener el grado de Médico Especialista en:

NEFROLOGÍA

Presenta

Dr. Ariel Adrián Mata Oranday

Asesores

Dr. Ernesto Lenin Chávez López

Dra. Fabiola González Romero



Ciudad de México, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Hoja de Autorización

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de Educación en Salud, UMAE Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “ La Raza”

Dra. Carolina Aguilar Martínez

Titular del Curso Universitario en Nefrología, UMAE Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “ La Raza”

Dr. Ariel Adrián Mata Oranday

Residente de tercer año de Nefrología, UMAE Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “ La Raza”

Número de registro de Protocolo: R- 2019-3501-025

ÍNDICE

Resumen.....	4
Introducción.....	6
Material y métodos.....	11
Resultados.....	12
Discusión.....	15
Conclusión.....	19
Bibliografía.....	20
Anexos.....	23

RESUMEN

“CARACTERIZACION CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON LITIASIS RENAL Y SU RELACION CON EL PERFIL FISICO-QUIMICO DEL LITO.”

Introducción: La litiasis Renal es una enfermedad prevalente causante de enfermedad renal crónica.

Material y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo durante enero 2015 a mayo 2019 en pacientes con litiasis renal. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con determinación del perfil físico-químico de lito y estudios bioquímicos y metabólicos evaluándose la función renal de acuerdo a KDIGO realizándose ANOVA de un factor y Kruskal-Wallis considerando significativo una $p = < 0.05$.

Resultados: Se evaluaron 56 pacientes (51.8% hombres, 48.2% mujeres) con una edad media de 48 años, encontrándose Dislipidemia 44.6%, Hiperuricemia 44.6%, Diabetes mellitus 25%, hipertensión arterial 19.6% y síndrome metabólico 26%. Los niveles de creatinina fueron de 1.05 ± 0.5 mg/dl con TFG por CKDEPI de 81.3 ml/min ± 24.5 . Los perfiles físico químicos de lito renal fueron cálcicos en 96% siendo los más frecuentes de Oxalato de calcio 50%. De acuerdo a la Estadificación de KDIGO se determinó riesgo de progresión leve 8.9%, moderada 60.7%, alta 10.8%, muy alta 7.2% hacia ERT. Se realizó prueba estadística de ANOVA para un factor sin encontrar relación significativa entre cada perfil de lito con deterioro renal.

Conclusiones: El perfil físico químico más frecuente es de litos cálcicos, Más de la mitad de los pacientes presentaron impacto negativo en la función renal sin demostrarse asociación para cada tipo de lito con deterioro renal.

Palabras clave: Litiasis, Enfermedad renal crónica.

SUMMARY

“CLINICAL CHARACTERITATION OF PATIENTS WITH RENAL LITHIASIS AND ITS RELATIONSHIP WITH PHYSICAL-CHEMICAL COMPOSITION OF KIDNEY STONE”

Introduction: Renal lithiasis is a prevalent disease causing chronic kidney disease.

Material and Methods: A retrospective study was conducted during January 2015 to May 2019 in patients with renal lithiasis. Patients older than 18 years were included with determination of the physico-chemical profile of kidney stone and biochemical and metabolic studies, evaluating the renal function according to KDIGO, performing one-way ANOVA and Kruskal-Wallis considering a $p = <0.05$ as significant.

Results: We evaluated 56 patients (51.8% men, 48.2% women) with a mean age of 48 years, with dyslipidemia 44.6%, hyperuricemia 44.6%, diabetes mellitus 25%, hypertension 19.6% and metabolic syndrome 26%. The creatinine levels were 1.05 ± 0.5 mg / dl with TFG for CKDEPI of $81.3 \text{ ml / min} \pm 24.5$. The physical-chemical profiles of renal lithium were calcic in 96%, being the most frequent calcium oxalate 50%. According to the KDIGO Staging, the risk of slight progression was 8.9%, moderate 60.7%, high 10.8%, very high 7.2% towards ERT. A statistical test of ANOVA was performed for one factor without finding a significant relationship between each kidney stone profile and renal deterioration.

Conclusions: The most frequent physico-chemical profile is calcium stones. More than half of the patients presented a negative impact on renal function without showing an association for each type of kidney stone with renal deterioration.

Key words: Lithiasis, Chronic kidney disease.

INTRODUCCIÓN

La litiasis renal (LR) se refiere a la concreción de cristales incluidos en una matriz orgánica¹ que crecen en los túbulos renales y sistema colector, se desprenden y pasan al sistema excretor, participando factores físico-químicos, metabólicos y anatómicos², consecuencia de enfermedades sistémicas³ las cuales se tienen que investigar⁴. La gravedad depende de la patogenia, el tipo, tamaño y ubicación del cálculo, junto con la enfermedad de base y comorbilidades. La LR causa enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad renal terminal (ERT)⁵.

La prevalencia de LR mundial varía de 4 a 17 casos/ 1000 habitantes. En Estados Unidos la prevalencia es de 10.6% en hombres y 7.1 % en mujeres⁶. En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) en EU, de 2007 a 2010, la LR se encontró en un 8.8% de la población⁷, en 1994 se reportaba una prevalencia de 5.2% demostrando aumento de la enfermedad de un 3.2%. También se encontró un incremento por edad, de los 20 a 29 años la prevalencia para hombres y mujeres fue de 3.1%, aumentando entre los 60 a 69 años a 19.1 % en hombres y 9.4% en mujeres, con mayor prevalencia en blancos no hispanos (10,3%), que en afroamericanos no hispanos (4,3%)⁸. Así también, toma un gran impacto por su tasa de recurrencia de un 50% a 5 años y 90% a 10 años⁹.

El aumento de LR ha sido pandémico⁵. En 260 pacientes de Israel entre el 2010 a 2015, la relación hombre mujer fue 3.1:1, la edad media del primer evento fue a los 44.1 años, encontrándose comorbilidades relacionadas como Hipertensión arterial (33.1%), Diabetes mellitus (23.5%), Hiperlipemia (30.4%) y las 3 en un 11.5%, Las anomalías detectadas fueron hipocitratúria (60%), Oliguria (60%), Hipercalcúria (40.8%), Hiperoxalúria (24.2%), Hiperuricosuria (16.5%), Hiperuricemia (13.5%), La composición química del lito encontrada fue de oxalato de calcio (81%), fosfato de calcio (11.9%), ácido úrico (7.1%)¹⁰.

En México, Otero y colaboradores reportaron que la LR comprende 13% de las hospitalizaciones por enfermedad renal en el IMSS¹¹. Medina y colaboradores, reportaron una prevalencia de 2.4 casos por 10,000 pacientes del IMSS y que Yucatán, Puebla y Quintana Roo son áreas endémicas¹². Se identificaron 60

pacientes pediátricos con LR del Centro Médico Nacional Siglo XXI, entre 2003 a 2009, donde 26.2 % presentó enfermedad concomitante, 31 % tenía antecedentes familiares de LR, el 72.9 % tenía alteración metabólica (predominó la hipercalciuria), y 70 % recibieron tratamiento quirúrgico, 18.7 % presentaron recurrencia y 12 % falla renal¹³. Estrada y colaboradores encontraron en 78 pacientes con LR 51% eran hombres, donde más del 50% tenían más de cinco factores modificables¹⁴. Las estadísticas nacionales ubican a la LR en el vigésimo lugar de diagnóstico en el egreso hospitalario (9,707 pacientes) en el 2001.

Fisiopatología

El lito renal está conformado por una aglutinación de cristales dentro de matriz orgánica con nomenclatura química ya establecida (tabla 1)²⁰.

A nivel clínico la litiasis cálcica es la más frecuente en un 70 a 75% de casos³, siendo el 60% a 80% oxalato de calcio, 5-30% fosfato de calcio, 10-20% fosfato amónico magnésico, 10-15% de ácido úrico puro y 2% de cistina, El análisis del cálculo informara del proceso litogénico¹⁶. El tipo de cálculo varía en el mediterráneo y medio oriente, el 75% de los litos son de ácido úrico a diferencia de países occidentales¹⁷.

Perfil físico-químico del lito renal y su correlación clínica

La composición de los litos se relaciona con el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad subyacente, En el lito expulsado se hace un análisis que se correlaciona con la entidad nosológica del paciente³. La Litiasis cálcica se relaciona con hipercalciuria, hiperoxaluria, hiperuricosuria, hipocitraturia, hipomagnesuria, alteraciones pH del urinario. El 26% de pacientes con litiasis cálcica presentan hiperuricosuria¹⁸. Los pacientes con cálculos de ácido úrico presentan oliguria, hiperuricosuria y pH ácido. La infección urinaria es complicación y etiología de LR, correspondiendo a estruvita. En un 50% de los casos pueden catalogarse como idiopáticos³.

Procesos de Litogénesis (Formación de cálculo renal)

La formación de cálculos renales es una condición que involucra cambios fisicoquímicos y sobresaturación de orina². La sobresaturación es una condición constante en LR¹⁹, expresa la concentración de oxalato o fosfato de calcio urinario, los cálculos se producen en orina sobresaturada de los componentes del lito, a niveles de sobresaturación ≤ 1 , los cristales se disuelven y a ≥ 1 hay enucleación²⁰. La formación de litos tiene varias fases, inicia con la nucleación del cristal, el crecimiento y agregación de nuevos cristales y posteriormente su interacción biológica provocando lesión celular directa, y apoptosis. Los procesos mencionados son locales (Renales) pero participan múltiples factores²¹.

Etiología

Hiper calciuria idiopática.

La excreción urinaria de calcio varía, disminuir los niveles de calcio en orina previenen la formación de litos²². Se considera hiper calciuria cuando la excreción de calcio en orina es superior de 250 mg / día (mujeres) y 300 mg / día (hombres)¹⁸. El diagnóstico de Hiper calciuria idiopática es de exclusión. La hiper calciuria se presente en el 50% de los familiares de primer grado, estableciendo las características hereditarias²³. Encontramos 3 tipos de Hiper calciuria¹⁹: Hiper calciuria absorptiva, resorptiva, hiper calciuria renal^{24,25}.

Hiper calciuria y litiasis secundaria a condiciones sistémicas.

Hiperparatiroidismo primario: Producción excesiva de Parathormona (Adenoma o Hiperplasia de paratiroides) causando LR, se distingue porque los niveles de calcio séricos son altos.

Hiper oxaluria: la excreción urinaria de oxalato normal es 45 mg/día en mujeres y 55 mg/día en hombres, la cual se eleva por aumento de la producción y/o absorción de oxalato. Distinguiendo entonces la hiper oxaluria dietética, La hiper oxaluria entérica y La Hiper oxaluria primaria con mutaciones en los genes AGXT o GRHPR, con sobreproducción de oxalato y excreción en orina de 100 mg a 200 mg/día, identificándose la tipo 1 donde hay rápido desarrollo de ERT y la tipo 2 siendo menos grave y sin daño renal severo.

Hipocitraturia: Determinada por excreción de citrato en orina menos de 500 mg/día (mujeres) y 350 mg/día (hombres), su concentración baja en orina conduce a LR²⁶.

Hiperuricosuria: Es la excreción de ácido úrico urinario mayor a 800 mg/día (hombres) y 750 mg/día (mujeres), y se asocia a litos de CaOx. Evitar el consumo de dieta Hiperprotéica y el uso de alopurinol son efectivos en la prevención²⁷.

Acidosis tubular renal distal (ATRd): Caracterizada por acidosis metabólica, hipokalemia, pH alcalino en orina, hipocitraturia, hipercalciuria, enfermedad ósea y LR. La ATRd autosómica dominante es causada por alteraciones de las células intercaladas tipo A. La formación de cálculos y nefrocalcinosis son comunes²³.

Los pacientes requieren estudio completo desde el primer evento, los que tengan LR recurrente, bilateral, nefrocalcinosis, Litiasis no cálcica, Enfermedades intestinales y niños²⁸. Se han logrado determinar alteraciones genéticas de LR identificándose 30 genes^{29,30}. En una cohorte de 272 pacientes con LR y nefrocalcinosis se detectaron 50 mutaciones²².

Litiasis renal y enfermedades crónico-degenerativas

En nuestro país las principales causas de morbi-mortalidad son las relacionadas a enfermedades crónico degenerativas como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), Hipertensión arterial sistémica (HAS), obesidad, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular, actualmente se ha establecido relación entre LR y estas patologías.

La DM2 y la obesidad son factores de riesgo, especialmente con los litos de ácido úrico. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia alteran la excreción urinaria de ácidos y la producción del amonio lo que lleva a un pH urinario bajo participando. La urolitiasis es la causa urológica más frecuente de hospitalización en pacientes diabéticos⁷.

La hipertensión arterial se ha encontrado hasta en un 14 a un 20% de los pacientes con litiasis renal detectándose factores relacionados como el sobre peso, el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, la hipercalciuria, y

enfermedad renal crónica³¹. Se han establecido factores comunes en la composición de las placas ateroscleróticas en patología cardiovascular que son idénticos a la calcificación subepitelial de la papila renal (placa de Randall). Además, la deficiencia de pirofosfatos (inhibidor de la calcificación) podría explicar el vínculo entre la enfermedad coronaria y la LR³¹.

En un estudio retrospectivo publicado en el 2013 por Miranda Torrecelli se evaluó el impacto de la dislipidemia encontrando un vínculo con LR que es independiente de otros componentes como la diabetes y la obesidad ³²

Litiasis renal y su relación con la enfermedad renal crónica

Gillen y colaboradores basándose en el estudio NHANES III, compararon la tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada en 6% de pacientes con historia de LR contra 94% sin eventos, encontrando que los individuos con LR y sobrepeso u obesidad tenían una TFG de 3.4 ml/min/ 1.73 m² más baja¹⁶. Ounissi y colaboradores reportaron de 7128 paciente con ERC en terapia de remplazo renal que 45 (26 mujeres y 19 hombres) tenía como causa LR. En la cohorte de Ounissi (45 pacientes con litiasis y ERC) 40% correspondían a cálculos de estruvita, 26.67% a cálculos de calcio y de ácido úrico en un 15.56% de los casos. El tiempo de evolución de LR a enfermedad renal crónica fue de 85.8 meses. Las 3 principales causas de pérdida de función renal fueron cálculos coraliformes y tamaño de lito (29%), Infecciones (23%), Obstrucción ureteral (21%) y procedimientos quirúrgicos (8%).

El estudio de recolección de litos más grande fue en la clínica Mayo en 2015, donde de 2916 pacientes con LR lograron recuperarse el análisis de 1508 litos, encontrando litos de brushita en 0.9%, estruvita en 0.9%, ácido úrico 4.8%), hidroxiapatita en 76%, oxalato de calcio en 76%³².

MATERIAL Y METODOS

Diseño: Se realizó un estudio transversal observacional y retrospectivo en los servicios de Nefrología y Unidad metabólica de la Unidad Médica de Alta especialidad (UMAE), Hospital de Especialidades, “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional (CMN) “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social. Durante el periodo de periodo comprendido de enero 2015 a mayo 2019.

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de litiasis renal

Criterios de inclusión: Fueron incluidos pacientes mayores de 18 años con litiasis renal de novo o recurrente que contaran con estudios bioquímicos completos (Biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, perfil de lípidos), Estudios urinarios (examen general de orina, depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 horas) y estudio metabólico (Calcio en orina, ácido úrico en orina, Citratos y oxalatos séricos, Parathormona), así como la determinación del perfil físico-químico de lito renal. **Criterios de no inclusión:** Paciente con nefrolitiasis sin muestra de lito para estudio físico-químico, aquellos que hayan perdido seguimiento en la institución durante el período de estudio y aquellos pacientes que presentaran otras condiciones de daño renal agudo diferentes a litiasis renal (Hemorragia, choque, infecciones severas).

En todos los casos se recabaron datos demográficos (género, peso, talla, índice de masa corporal), clínicos (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, síndrome metabólico). Se agruparon los pacientes de acuerdo a los perfiles físico-químicos encontrados en el estudio de litos: 1. Oxalato de calcio, 2. Fosfato de calcio, 3. Carbonato de calcio, 4. Ácido úrico, 5. Fosfato amónico de magnesio, 6. Mixtos de oxalato y fosfato de calcio, 7. Mixtos de oxalato, fosfato y carbonato de calcio. Se evaluó la función renal determinada por CKDEPI y se estadió a los pacientes de acuerdo a la clasificación actual de KDIGO en 1, 2, 3a, 3b, 4 y 5. 3. se realizó medida de asociación entre variables mediante prueba de ANOVA de un factor y confirmación mediante H de Kruskal-Wallis, estableciéndose como OR con un IC del 95%, considerando estadísticamente significativo un valor de $p = < 0.05$. Los datos registrados se analizaron con el software estadístico SPSS versión 25.0

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre enero 2015 a mayo 2019 se recabaron 237 muestras de litos renales, de los cuales una muestra total de 56 pacientes contaban con estudios bioquímicos completos de acuerdo a criterios de inclusión y no inclusión (Diagrama 1).

Características basales de los pacientes

Se sometió a estudio metabólico completo a 56 pacientes, 29 (51.8%) eran del género masculino y 27 (48.2%) femenina, la edad media de los pacientes fue 48 +- 11 años; 25 pacientes (44.6%) tuvieron antecedentes filiales de litiasis renal.

Las comorbilidades más frecuentemente identificadas fueron, Dislipidemia (25 casos, 44.6%), Hiperuricemia (25 casos, 44.6%), Diabetes mellitus tipo 2 (14 casos, 25%), hipertensión arterial sistémica (11 casos, 19.6%) y síndrome metabólico (15 casos, 26.8%) (Gráfica 1). La mayor parte de los pacientes tenían un índice de masa corporal mayor a 25 kg/m² (43 casos, 76.7%), los cuales se distribuyeron en sobrepeso (16 casos, 28.6%), obesidad grado 1 (21 casos, 37.5%), obesidad grado 2 (5 casos, 8.9%), Obesidad grado 3 (1 caso 1.8%) (Tabla2).

Las características bioquímicas basales son las siguientes: Niveles de creatinina actual y basal fueron de 1.05 +- 0.5 mg/dl y 0.92 +- 0.4 mg/dl, respectivamente y la máxima elevación de creatinina detectada fue de 1.2 +- 0.6 mg/dl, con movimientos discretos apenas. El volumen urinario se encuentra en una media de 2467 +- 1033 ml/ 24 horas, con TFG estimada por CKDEPI de 81.3 ml/min +- 24.5, proteinuria de 199 mg +- 188, El examen general de orina con pH de 5.8 +- 0.75, densidad urinaria de 1.014 +- 0.006. El microorganismo más frecuentemente aislado fue E. coli en 37 pacientes (66.1%), E. faecalis en 3 pacientes (5.4%), S. epidermidis 2 pacientes (3.6%), y en 14 casos no hubo desarrollo (25%). El resto del perfil bioquímico fue, glucosa de 93.559 +- 22.97 mg/dl, Colesterol 183.48 +- 37.1 mg/dl, ácido úrico de 6.2 +- 1.8 mg/dl. los electrolitos séricos: Calcio de 9.2 +- 0.5 mg/dl, sodio 139.5 +- 2.3 meq/L, potasio 4.15 +- 0.4 meq/l (Tabla 3).

Características generales de lito renal, perfil físico químico y perfil metabólico

Al momento del diagnóstico todos los pacientes se presentaron con sintomatología aguda. Una vez realizados los estudios de imagen, se documentó un tamaño promedio de lito de 16+- 18 mm, condicionando dilatación pielocaliceal en distintos grados: dilatación grado 1 en 15 casos (26.8%), grado 2 en 7 casos (12.5%), grado 3 en 2 casos (3.6%) y grado 4 en 3 casos (5.4%), la gran mayoría se presentan sin dilatación: 29 casos (51.8%). El sitio de desarrollo de litiasis fue bilateral en 39 casos (69.6%), riñón y uréter izquierdo en 9 casos (16.1%) y riñón y uréter derecho 7 casos (12.5%), solo 1 caso de presento en vejiga (1.8%). En cuanto a los perfiles físico químicos de lito renal se encontraron los siguientes: Litos cálcicos en 48 casos (96%) con las siguientes frecuencias: Oxalato de calcio en 28 muestras (50%), mixtos de oxalato y fosfato de calcio en 12 muestras (21.4%), mixtos de carbonato, fosfato y oxalato de calcio en 3 muestras (5.4%), carbonato de calcio 3 muestras (5.4%), y fosfato de calcio 2 muestras (3.6%). En cuanto a los litos no cálcicos se encontraron se encontraron 8 muestras (4%) distribuidos en litos de ácido úrico 5 casos (8.9%) y fosfato amónico de magnesio 3 casos (5.4%) (Tabla 4) (Gráfica 2).

En el perfil metabólico urinario se identificó calciuria en orina de 24 horas de 191.11 +- 127 mg/dl, con relación calcio creatinina de 0.178 +- 0.135. La Uricosuria fue de 504.61+- 152.89 mg/dl, se encontró Hiperoxaluria en 19 pacientes (33.9%) e hipocitraturia en 37 pacientes (66.1%).

Características de la función renal, tratamiento, evolución y recurrencia

La evaluación de la función renal y su estadificación tiene la siguiente distribución: KDIGO 1A2: 28 casos (50%), KDIGO 1 A3: 2 casos (3.6%), KDIGO 2 A1: 5 casos (8.9%), KDIGO 2 A2: 6 casos (10.7%), KDIGO 2 A3: 3 casos (5.4%), KDIGO 3a A2: 1 caso (1.8%) , KDIGO 3aA3: 6 casos (10.7%), KDIGO 3b A1: 1 caso (1.8%), KDIGO 3b A3: 2 casos (3.6%), KDIGO 4 A3: 2 casos (3.6%) (Gráfica 3), que de

acuerdo al grado de progresión a enfermedad renal terminal se presenta de la siguiente manera: progresión leve: 5 pacientes (8.9%), progresión moderada 34 pacientes (60.7%), progresión alta: 7 pacientes (10.8%), progresión muy alta 4 pacientes (7.2%) (Tabla 5). El tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 11.5 +- 10.9 años. La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico: 52 casos (92.9%) desglosándose en la gráfica 4 los tipos de tratamiento, solo 4 pacientes recibieron tratamiento médico exclusivo (7.1%). La recurrencia de litiasis se presentó en 42 pacientes (75 %), con un tiempo de 3.8 +- 3.6 años. Al momento ninguno de los pacientes se encuentra en terapia de remplazo renal. Así también se encontró que un total de 9 pacientes se encuentran en estatus monorreño (16.1%), siendo 3 pacientes monorrenos quirúrgicos (5.4%) y 6 pacientes monorrenos funcionales confirmados por estudio de gammagrama renal (10.7%), las características del perfil bioquímico de lito renal encontrado y el estadio de la función renal actual se presentan en el diagrama 2.

Se realizó prueba estadística para las medianas, con evaluación de los siete perfiles bioquímicos litiásicos identificados con ANOVA para un factor, en este caso para la variable dependiente deterioro de la función renal y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio.

DISCUSIÓN

La LR es una enfermedad de prevalencia mundial alta, con una relación hombre mujer de 3:1⁶, con presentación del primer evento a los 44.1 años y una prevalencia de 3.1% en edades de 20 a 29, pero un aumento hasta 19.1% entre los 60 a 69 años de edad⁸. Estos datos demográficos son concordantes con los obtenidos en nuestro estudio donde la edad media de nuestros pacientes fue de 48.1 años, con discreta variación en la relación de acuerdo al género con una distribución hombre mujer de 1:1.

La relación de nefrolitiasis con enfermedades crónico degenerativas aún no está bien establecida, en 260 pacientes de Israel se encontraron comorbilidades como la hipertensión arterial en un 33.1%, Diabetes mellitus en 23.5%, Dislipidemia en 30.4%, síndrome metabólico en 11.5%¹⁰, Contrastando con nuestra población de estudio, se observan resultados equiparables en relación a esas poblaciones, donde la hipertensión arterial sistémica se presentó en un 19.1%, Diabetes mellitus en un 25%, Dislipidemia en 44.6% y síndrome metabólico en 26.8%. Debe destacarse, que en población mexicana, la presencia de estas comorbilidades es mayor.

A nivel clínico y bioquímico la litiasis tipo cálcica es la más frecuente hasta un 70 a 75% de casos³, siendo el 60% a 80% oxalato de calcio, 5-30% fosfato de calcio, 10-20% fosfato amónico magnésico, 10-15% de ácido úrico puro y 2% de cistina, otros tipos de cálculos como indinavir, xantina y triamtereno contribuyen a <1%¹⁶. La distribución de los perfiles físico-químicos de litiasis encontrados en nuestros pacientes, es semejante a los reportes de la literatura mundial, reportándose litos cálcicos en un 96%, de los cuales el 50% pertenecían a litos de Oxalato de calcio, 3.6% a fosfato de calcio, 5.4% a carbonato de calcio, 21.4% a litos mixtos de oxalato y fosfato de calcio y 5.4% a litos mixtos de carbonato, fosfato y oxalato de calcio. Estos perfiles son los más frecuentes en población occidental, a diferencia del mediterráneo y medio oriente donde el 75% son litos de ácido úrico¹⁷, en el caso de nuestra población, los litos no cálcicos se encontraron en 8 muestras (4%)

distribuidos en litos de ácido úrico 5 casos (8.9%) y fosfato amónico de magnesio 3 casos (5.4%) (Tabla 4).

Dentro de las alteraciones en los perfiles metabólicos urinarios identificados, la hipercalciuria es un factor de riesgo altamente prevalente en la litogénesis²². Se considera hipercalciuria cuando la excreción de calcio en orina es superior de 250 mg / día (mujeres) y 300 mg /día (hombres) con relación calcio creatinina de más de 0.110 mg/dl para confirmar el diagnóstico¹⁸. En el estudio urinario de nuestros pacientes se presenta con una media de relación calcio/ creatinina 0.178 +- 0.13 mg/dl, compatible con hipercalciuria como principal factor de desarrollo de litos. Otros factores reportado como causa de LR que fueron evaluados en nuestra población fue la Hiperoxaluria la cual se encontró en un 33.9% de los casos y la hipocitraturia la cual tiene una prevalencia de 50% en nuestra población de estudio.

Los estudios disponibles en la literatura han intentado demostrar la asociación de litiasis renal con desarrollo de enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal, Hippisley-Cox y colaboradores reportaron aumento de ERC en mujeres (HR 2.1)³, una aportación importante en relación a este tema es que en nuestro estudio se determina el riesgo de progresión de la ERC en paciente con litiasis renal de acuerdo con la KDIGO donde en nuestro estudio se presentó riesgo de progresión leve en 8.9%, riesgo de progresión moderada en 60.7% de los casos, riesgo de progresión alta en 10.8% y riesgo de progresión muy alta en 7.2% de los casos (tabla 5). Al momento ninguno de nuestros pacientes se encuentra en terapia de remplazo renal, correlacionado con el reporte de Jungers y colaboradores evaluaron a 1391 pacientes con enfermedades sistémicas y litiasis renal de los cuales 45 (3.2%) tenían daño renal crónico asociado de forma exclusiva a LR, por lo que concluimos que el desarrollo de ERT con requerimiento de terapia de remplazo renal donde la causa exclusiva sea la litiasis renal aun es bajo, sin embargo se tienen que seguir realizando estudios epidemiológicos adecuados para establecer esta relación²¹.

Como parte importante de nuestro estudio se propuso establecer la relación del perfil físico-químico del lito renal con el deterioro de la función renal como lo demostrado en la cohorte de Ounissi (45 pacientes con litiasis y ERC) 40% correspondían a cálculos de estruvita, 26.67% a cálculos de calcio (hiperparatiroidismo primario 15.56%, Hipercalciuria familiar 4.44%, Idiopáticos 6.66% Hiperoxaluria primaria tipo 1 a un 17.78%) y de ácido úrico en un 15.56% de los casos, se identificó que el tiempo de evolución de LR a enfermedad renal crónica terminal fue de 85.8 meses, Sin embargo en el estudio realizado en nuestros pacientes, tras realizar estadística comparativa con ANOVA de un factor, contrastando cada grupo de estudio, de acuerdo al perfil físico químico de los litos renales obteniendo los siguientes resultados: Función renal para pacientes con litos de oxalato calcio con creatinina actual de 0.97 ± 0.190 mg/dl y TFG por CKDEPI de 82 ± 21.6 ml/min, función renal para pacientes con litos de fosfato de calcio con creatinina actual de 0.74 ± 0.03 mg/dl y TFG por CKDEPI de 99.5 ± 35 ml/min, función renal para pacientes con litos de carbonato de calcio con creatinina actual de 1.06 ± 0.15 mg/dl con TFG por CKDEPI de 78 ± 25.7 ml/min, función renal para pacientes con litos de ácido úrico con creatinina actual de 1.7 ± 1.4 mg/dl, con TFG por CKDEPI de 62.3 ± 31.2 ml/min, función renal para pacientes con litos de Estruvita de 0.89 ± 0.14 mg/dl con TFG por CKDEPI de 88.2 ± 19.9 ml/min, Función renal para pacientes con litos mixtos de Oxalato y fosfato de calcio con creatinina actual de 1.00 ± 0.43 con TFG por CDEPI de $82.1 \pm$ ml/min y la función renal de pacientes con litos mixtos de oxalato, fosfato y carbonato de calcio con creatinina actual de 1.19 ± 1.5 con TFG por CKDEPI de 86 ± 42 ml/min; la función renal para cada perfil de lito, no resultó en diferencias estadísticamente significativas, por lo que en este estudio, no se demostró asociación evidente entre el tipo del lito (composición físico-química) y el deterioro de la función renal (tabla 6). Estos resultados son consistentes al realizar prueba de Kruskal-Wallis. (Tabla 7).

Las principales limitantes de nuestro estudio, son, que parte de un diseño retrospectivo, así como el número aún limitado de pacientes. Sin embargo en México, las publicaciones sobre litiasis renal son escasas, y hasta el momento, es

el primer estudio que evalúa el perfil físico-químico del lito renal y su asociación a daño renal en nuestro medio, y el segundo estudio en nuestra unidad sobre las alteraciones metabólicas y sistémicas de litiasis renal.

CONCLUSION.

El perfil físico químico más frecuente encontrado es el de litos cálcicos, siendo los de oxalato de calcio y oxalato/ fosfato de calcio los más frecuentes. Más de la mitad de los pacientes presentaron impacto negativo en la función renal al momento del diagnóstico. No se demostraron asociaciones individuales por grupo específico del lito con deterioro de la función renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rule A, Krambeck A, Lieske J. Chronic Kidney Disease in Kidney Stone Formers. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(8): 2069–2075.
2. Alelign T, Petros B. Kidney Stone Disease: An Update on Current Concepts. *Adv Urol*. 2018; Feb 4;2018:3068365.
3. Arrabal M, Fernández A, Arrabal Polo M, Ruíz MJ, Zuluaga A. Estudio de factores físico-químicos en pacientes con litiasis renal. *Arch. Esp. Urol*. 2006; 59(6): 583-594.
4. Moe O. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet* 2006; 367(9507): 333–44.
5. Sakhaee K, Maalouf N, Sinnott B. Kidney Stones 2012: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97(6):1847–1860.
6. Ziemba J, Matlaga B. Epidemiology and economics of Nephrolithiasis. *Investig Clin Urol*. 2017; 58(5): 299-306.
7. Shoag J, Tasian G, Goldfarb D, Eisner B. The New Epidemiology of Nephrolithiasis. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015; 22(4):273-8.
8. Scales C, Smith A, Hanley J, Saigal C. Prevalence of Kidney Stones in the United States. *Eur Urol*. 2012; 62(1):160-5.
9. Chandhoke PS. Evaluation of the Recurrent Stone Former. *Urol Clin North Am*. 2007; 34(3): 315–322.
10. Abu-Ghanem Y, Kleinmann N, Winkler H, Zilberman D. Nephrolithiasis in Israel: Epidemiological Characteristics of Return Patients in a Tertiary Care Center. *Isr Med Assoc J*. 2016; 18(12): 725–728.
11. Otero F, Lugo A, Duran A. Las enfermedades renales en el instituto mexicano del seguro social (1982-1989), *Rev. Asoc. Med Int Mex*. 1995; 11(1):21-9.
12. Medina-Escobedo M, Zaidi M, Real de Leon E, Orozco-Rivadeneira S. Prevalencia y factores de riesgo en Yucatán, México para litiasis urinaria. *Salud publica Mex*. 2002; 44(6): 541-6.

13. Sakhaee K, Maalouf N, Kumar R, Pasch A, Moe O. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int.* 2011; 79(4): 393-403.
14. Estrada-Jasso D, Martínez-Torres J, Cruz Rivera L. Litiasis urinaria en la atención primaria. *Rev Fac Med UNAM.* 2005; 48(5): 187-1.
15. García Nieto VM, Luis Yanes MI, Fraga Bilbao F. Litiasis renal. *Nefrología al día* 2012; 7(1): 133-147.
16. Susaeta R, Benavente D, Marchant F, Gana R. Diagnosis and management of renal stones in adults and children. *Rev Med Clin Condes.* 2018; 29(2): 197-212.
17. Johri N, Cooper B, Robertson W, Choong S, Rickards D, Unwin R. An Update and Practical Guide to Renal Stone Management. *Nephron Clin Pract.* 2010; 116(3): c159–c171.
18. Shadman A, Bastani B. Evaluation and Management of Kidney Calculi. *IJKD* 2017;11:395-407.
19. Elaine M, Worcester M, Fredric L, Coe M. Calcium Kidney Stones. *N Engl J Med.* 2010; 363(10): 954-63.
20. Miller N, Evan A, Lingeman J. Pathogenesis of Renal Calculi. *Urol Clin N Am.* 2017; 34(01): 295–313.
21. Curhan G. Epidemiology of Stone Disease. *Urol Clin N Am.* 2007; 34(3): 287–293.
22. Halbritter J, Baum J, Hynes A, Rice J, Thwaites D, Gucev Z, et al. Fourteen Monogenic Genes Account for 15% of Nephrolithiasis/Nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(3): 543–51.
23. Coe F, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J. Clin. Invest.* 2005; 115(10): 2598–2608.
24. Park S, Pearle M. Pathophysiology and Management of Calcium Stones. *Urol Clin North Am.* 2007; 34(3):323-34.
25. Shadman A, Bastani B. Kidney Calculi Pathophysiology and as a Systemic Disorder. *Iran J Kidney Dis.* 2017; 11(3): 180-91.

- 26.** Stoller M, Chi T, Eisner B, Shami G, Gentle D. Changes in Urinary Stone Risk Factors in Hypocitraturic Calcium Oxalate Stone Formers Treated With Dietary Sodium Supplementation. *J Urol.* 2009; 181(3), 1140-4.
- 27.** Cameron M , Sakhaee K. Uric Acid Nephrolithiasis. *Urol Clin N Am* 34 (2007): 335–46
- 28.** Orozco R, Camaggi C. Evaluación metabólica y nutricional en litiasis renal. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2010; 21(4): 567-77.
- 29.** Arcidiacono T, Mingione A, Macrina L, Pivari F, Soldati L, Vezzoli G. Idiopathic Calcium Nephrolithiasis: A Review of Pathogenic Mechanisms in the Light of Genetic Studies. *Am J Nephrol.* 2014; 40(6):499–506.
- 30.** Sayer J. Progress in Understanding the Genetics of Calcium-Containing Nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol.* 2017. 28(3): 748–759.
- 31.** Courbebaisse M, Prot-Bertoyea C, Bertocchio P, Barona S, Maruana G, Briand S, et al. Nephrolithiasis of adult: From mechanisms to preventive medical treatment. *La Revue de médecine interne.* 2017; 38(01): 44-52
- 32.** Singh P, Enders F, Vaughan L, Bergstralh E, Knoedler J, Krambeck A, et al. Stone Composition Among First-Time Symptomatic Kidney Stone Formers in the Community. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(10): 1356-65.

ANEXOS

Tabla 1. Nomenclatura química de los litos renales

Nomenclatura química	Mineral
Oxalatos: <ul style="list-style-type: none">- Oxalato cálcico monohidratado- Oxalato cálcico dihidratado	Whewellita Wheddellita
Fosfatos: <ul style="list-style-type: none">- Fosfato básico de calcio- Fosfato ácido de calcio dihidratado- Fosfato amónico magnésico Hexahidrato- Fosfato ácido de magnesio trihidratado Purinas: <ul style="list-style-type: none">- Ácido úrico anhidro- Ácido úrico dihidrato- Urato ácido de sodio- Urato ácido amónico	Apatita Brushita Estruvita Newberita
Xantinas: <ul style="list-style-type: none">- Hipoxantina- 2,8-dihidroxiadenina	

Diagrama 1. Selección de pacientes.

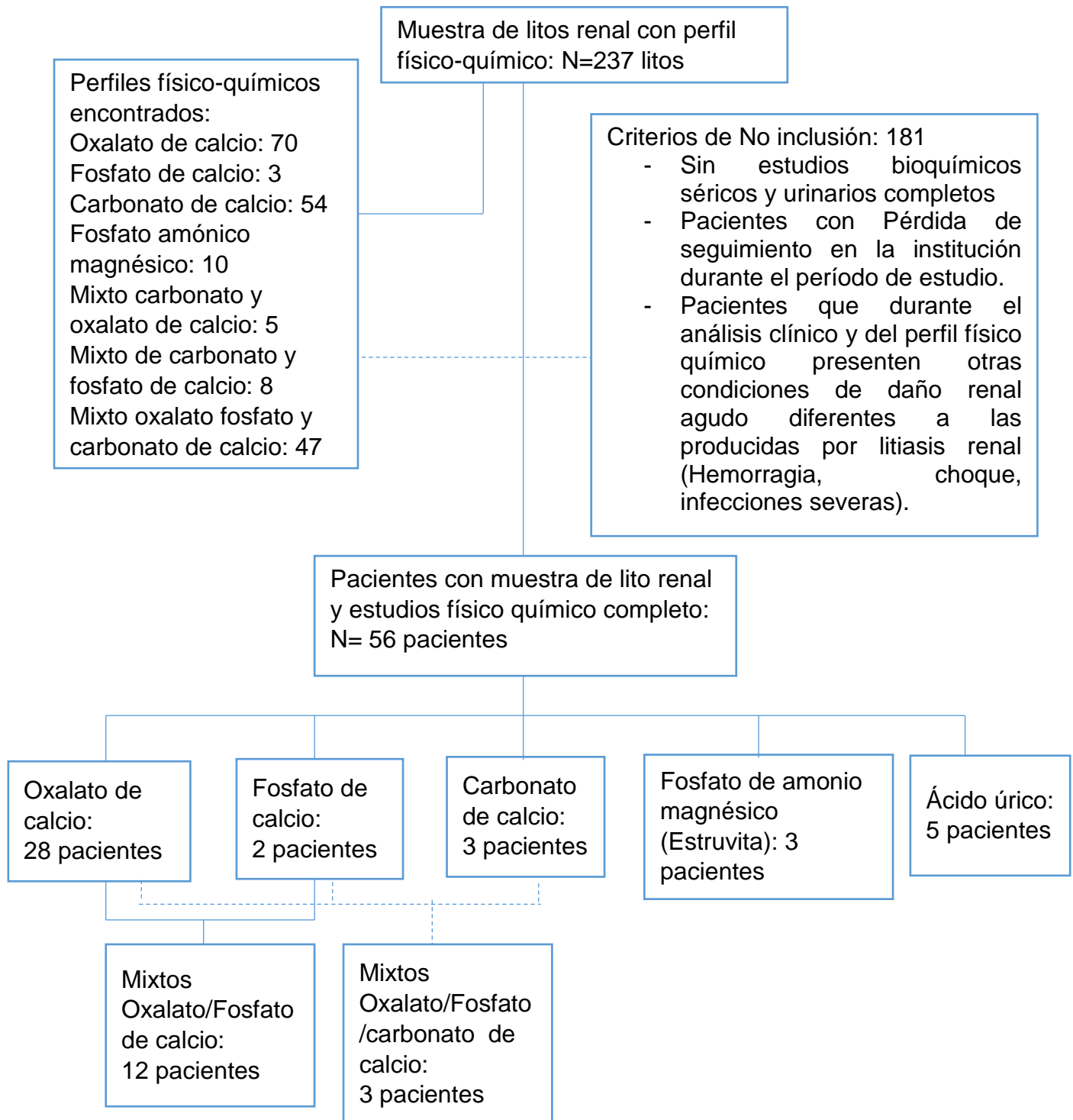


Tabla 2: Características epidemiológicas basales de los pacientes

	Media	Porcentaje
Edad	48.14 ± 11.2	
Sexo		
Femenino		48.2 (27)
Masculino		51.8 (29)
Antecedentes heredofamiliares		
SI		44.6 (25)
NO		55.4 (31)
Índice de masa corporal	29.3 ± 4.8	
Desnutrición		0
Normal		23.2 (13)
Sobrepeso		28.6 (16)
Obesidad		48.2 (27)
Hipertensión arterial		19.6 (11)
Diabetes mellitus		25 (14)
Dislipidemia		44.6 (25)
Hiperuricemia		44.6 (25)
Síndrome metabólico		26.8 (13)
Antecedente de ERC		41.1 (23)

Gráfica 1. Antecedentes patológicos (Enfermedades crónico-degenerativos de base)

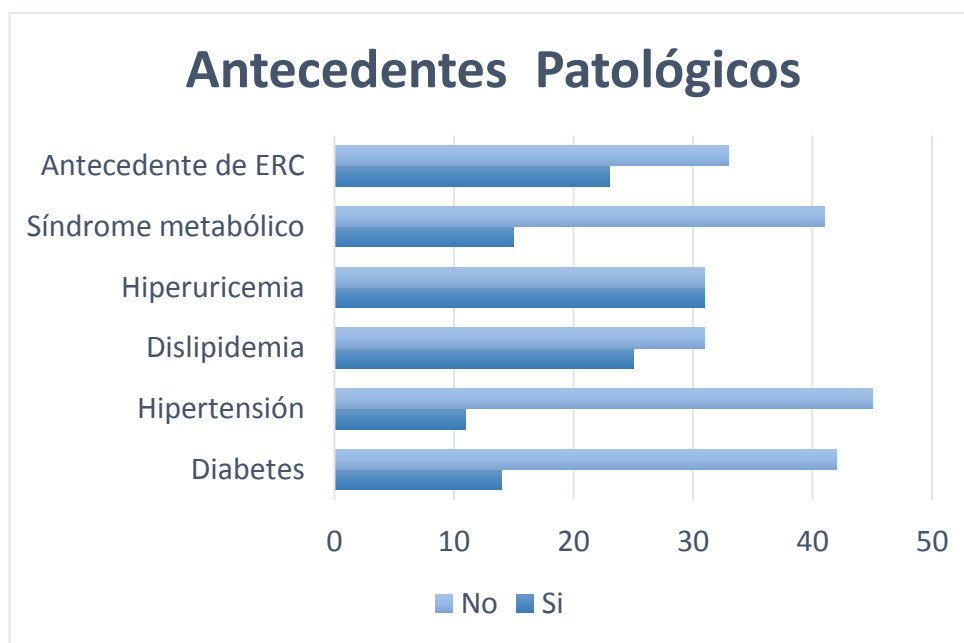


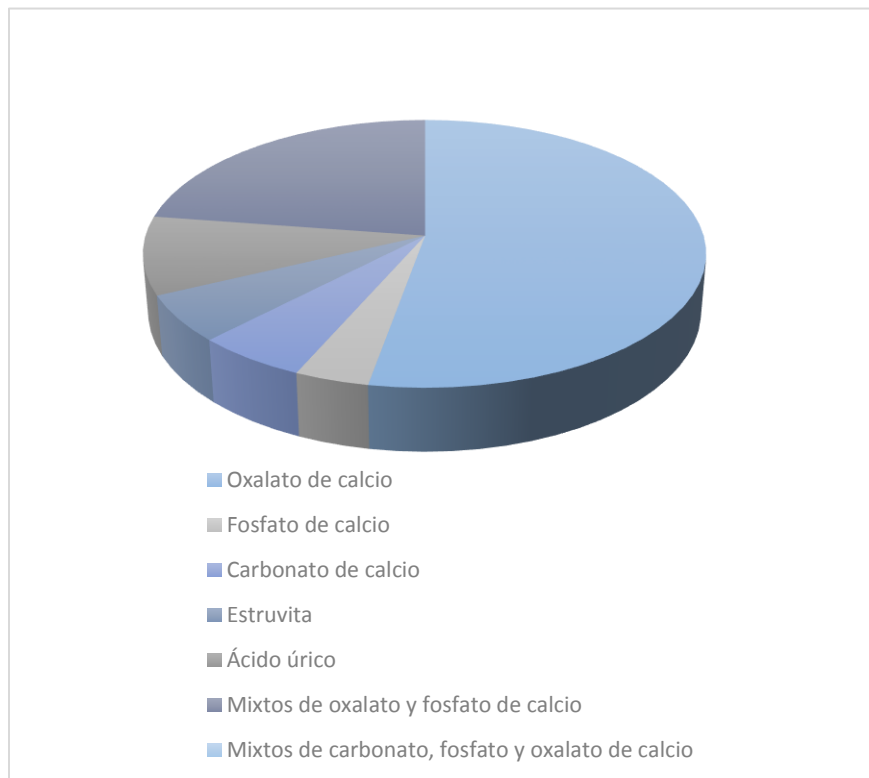
Tabla 3: Características bioquímicas generales de los pacientes

	Media	Porcentaje
Estudios de orina:		
Volumen	5190 ± 2467	
Proteinuria	0.710 ± 0.199	
Densidad	1.014 ± 0.006	
Ph	5.8 ± 0.75	
Urocultivo		
Sin desarrollo		25 (14)
E. coli		66.1 (37)
E. Faecalis		5.4 (3)
S. epidermidis		3.6 (2)
Creatinina serica basal	0.92 ± 0.48	
Creatinina sérica actual	1.05 ± 0.53	
Elevación máxima de creatinina	1.2 ± 0.67	
Perfil bioquímico general		
Glucosa	93.5 ± 22.97	
Colesterol	183.4 ± 37.1	
Triglicéridos	162.6 ± 196	
Ácido úrico	6.2 ± 1.8	
Sodio	139.5 ± 2.3	
Potasio	4.1 ± 0.44	
Calcio	9.2 ± 0.54	
Fosforo	3.2 ± 0.58	
Magnesio	2.0 ± 0.15	
PTH	56.4 ± 45	
Hemoglobina	15.9 ± 3.8	

Tabla 4. Distribución general del perfil físico-químico de lito renal

Tipo de lito	Frecuencia	Porcentaje
Cálculos	48	96
No cálculos	8	4

Gráfica 2. Distribución específica del perfil físico químico de lito renal.



Gráfica 3. Estadificación de la función renal de acuerdo a KDIGO.

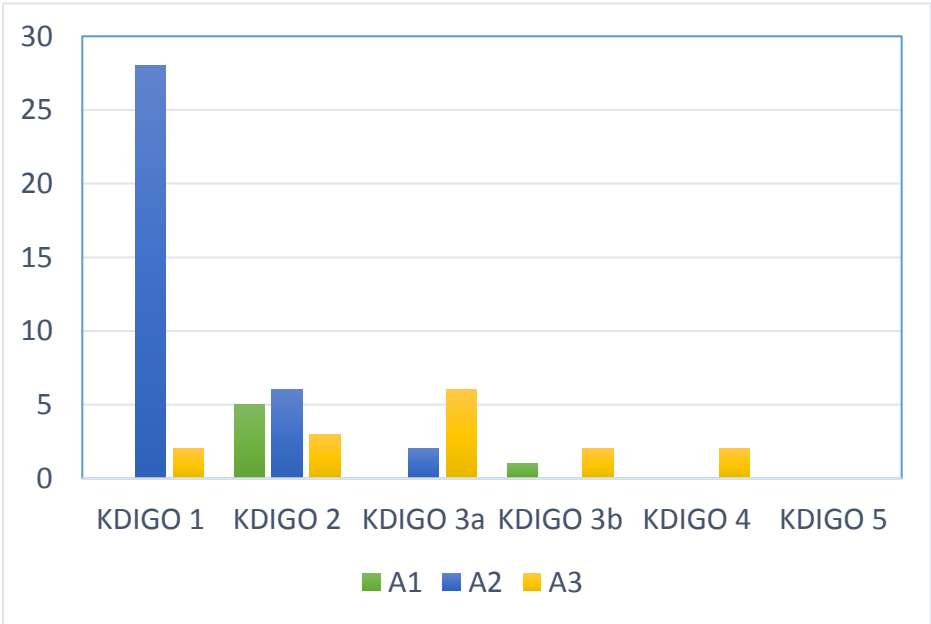


Tabla 5. Estadificación y Progresión a Enfermedad renal terminal de acuerdo a KDIGO.

KDIGO/ PROTEINURIA	A1	A2	A3
KDIGO 1	0	28 (50%)	2 (3.6%)
KDIGO 2	5 (8.9%)	6 (10.7%)	3 (5.4%)
KDIGO 3a	0	1 (1.8%)	6 (10.7%)
KDIGO 3b	1 (1.8%)	0	2 (3.6%)
KDIGO 4	0	0	2 (3.6%)
KDIGO 5	0	0	0

**Progresión a enfermedad renal
Crónica terminal**

- Progresión Leve: 5 pacientes (8.9%)
- Progresión Moderada: 34 pacientes (60.7%)
- Progresión alta: 7 pacientes (10.8%)
- Progresión muy alta: 4 pacientes (7.2%)

Gráfica 4. Tipo de tratamiento específico para litiasis renal que recibieron los pacientes.

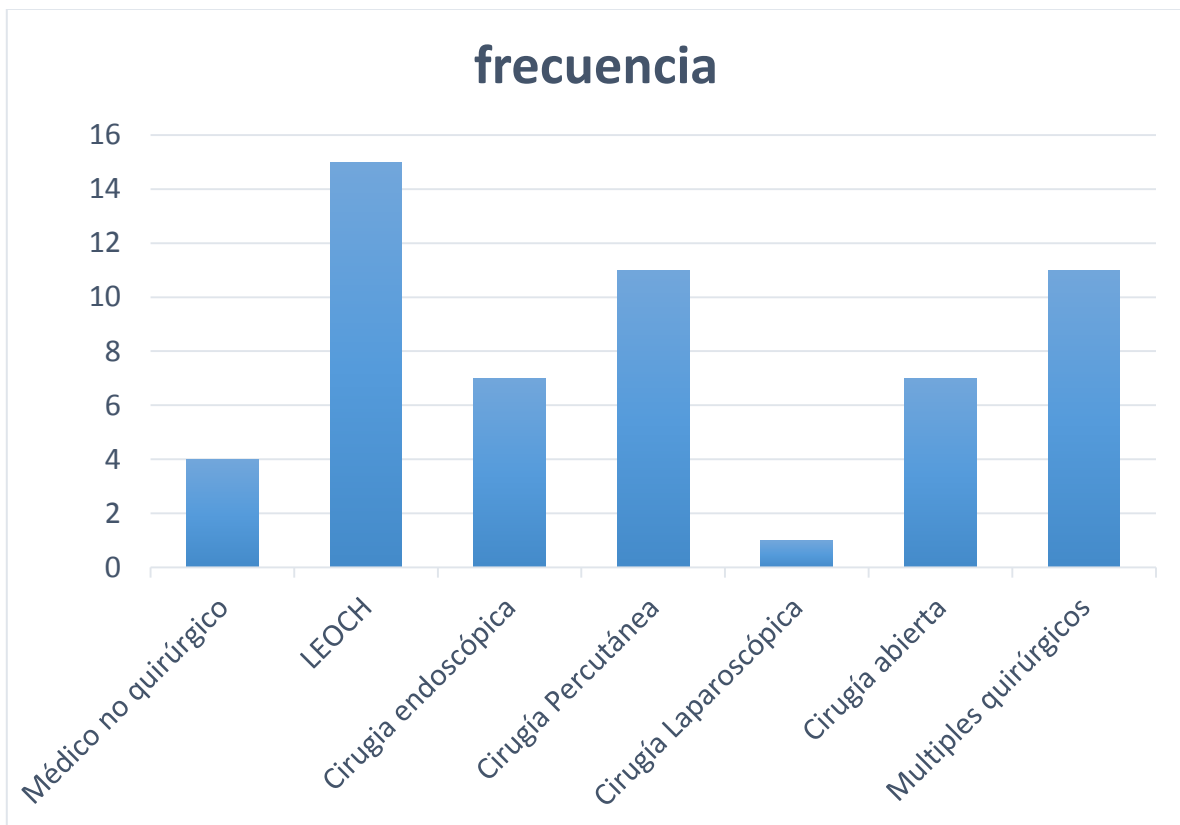


Diagrama 2: Pacientes con estatus monorreño, perfil físico-químico de lito encontrado y Estadificación de función renal.

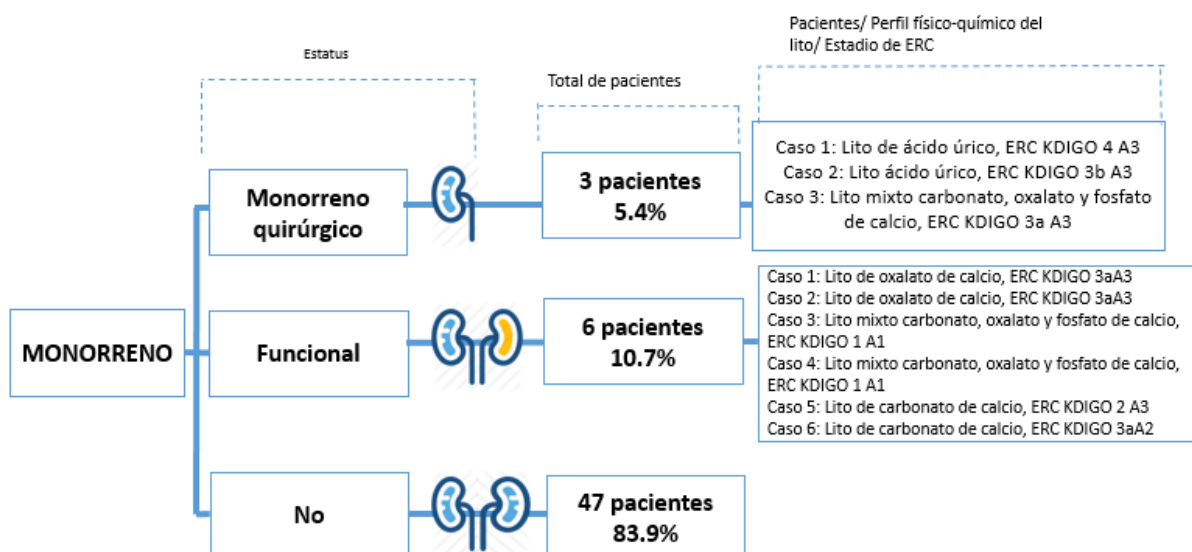


Tabla 6. Relación de función renal de acuerdo con el perfil físico-químico de lito renal. ANOVA de un factor para variables múltiples

Perfil físico-químico de lito renal	Creatinina basal	Creatinina Actual	Máxima Creatinina	CKDEPI
Oxalato de calcio:	0.82 ± 0.181	0.97 ± 0.190	1.06 ± 0.32	82 ± 21.6
Fosfato de calcio	0.69 ± 0.0	0.74 ± 0.03	0.75 ± 0.02	99.5 ± 35
Carbonato de calcio	0.97 ± 0.26	1.06 ± 0.15	1.2 ± 0.15	78 ± 25.7
Acido úrico	1.5 ± 1.3	1.7 ± 1.4	2.2 ± 1.7	62.3 ± 31.2
Mixtos oxalato, fosfato de calcio	0.95 ± 0.48	1.005 ± 0.43	1.16 ± 0.5	82.1 ± 25.3
Fosfato amónico de magnesio (estruvita)	0.81 ± 0.09	0.89 ± 0.14	0.99 ± 0.09	88.2 ± 19.9
Mixtos de oxalato, fosfato y carbonato de calcio	0.83 ± 0.15	1.19 ± 1.55	1.34 ± 0.43	86 ± 42

Tabla 7. Análisis de Kruskal-Wallis

	Creatinina basal	Creatinina Actual	Máxima elevación	CKDEPI
H de Kruskal-Wallis	0.180	0.200	0.121	0.565